

Vitamina D e o Sistema Imunológico na Doença Renal Crônica.

© Sérgio Gardano Elias Bucharles, MD^{1,2}

Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Instituto Flumignano de Medicina.

Introdução

A despeito de inúmeros estudos clínicos e experimentais, a origem da desregulação imunológica habitualmente vista na doença renal crônica permanece sem uma adequada explicação. Sinais de deficiência funcional coexistem com sinais funcionais de hiperestimulação deste sistema. Entre os distúrbios mais relevantes podemos citar: deficiência funcional de Linfócitos T, prejuízo na produção de interferon gama (INF- γ) e de Interleucina 2 (IL-2), associados a ativação crônica de Linfócitos T e um desarranjo entre populações linfocitárias que expressam receptores Th1 e Th 2, além de uma regulação anormal de Linfócitos B^{1,2}. Associados a todas essas anormalidades, muitos estudos revelam um aumento nos níveis de citocinas derivadas de monócitos, como Interleucina 1 (IL-1), Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina 6 (IL-6), confirmados através da demonstração de elevados níveis de neopterina, um marcador específico de ativação monocitária¹. Clinicamente, este duplo desarranjo imunológico (uma combinação de deficiência e um “status” de ativação em muitos tipos celulares) está envolvido na susceptibilidade dos pacientes portadores de doenças renais crônicas a infecções localizadas e septicemias, em resposta inadequada a vacinações, na redução da vigilância imunológica (colaborando para aumento nas taxas de diversos tipos de tumores malignos) e também para um estado de inflamação crônica bastante visto na insuficiência renal crônica e relacionado à desnutrição e aterosclerose acelerada¹. Este processo inflamatório crônico, frequentemente visto nos portadores de doenças renais em tratamento dialítico, apresenta significativo impacto negativo nessa classe de pacientes, colaborando diretamente para as elevadas taxas de morbi-mortalidade, agindo através de muitos processos patogênicos como exacerbação de stress oxidativo, envelhecimento celular precoce, disfunção endotelial, aterosclerose acelerada, perda de massa muscular, anemia, leucopenia e disfunção imunológica, processos fisiopatológicos que podem ser atenuados pelo uso de vitamina D.

Vitamina D e Sistema Imunológico na Doença Renal Crônica

O hiperparatireoidismo secundário ocorre frequentemente na doença renal crônica e um dos eventos desencadeadores mais importantes deste processo é a deficiência na síntese de vitamina D, uma situação muito comum no contexto das doenças renais crônicas³⁻⁶. Recentemente mostrou-se que essa deficiência pode estar relacionada à redução na sobrevivência por doenças cardiovasculares e por causas infecciosas da população de pacientes em terapia renal substitutiva (hemodiálise), baseado em informações de grandes estudos epidemiológicos retrospectivos^{7,8}. Assim, passou-se a postular que o uso terapêutico da vitamina D não estaria implicado apenas na redução da mortalidade por melhor manejo clínico do hiperparatireoidismo, mas por redução de morbi-mortalidade cardiovascular e infecciosa⁹, as duas principais causas de morte entre pacientes renais crônicos em terapia dialítica. A descoberta de que muitas células e tecidos expressam receptores para vitamina D e apresentam maquinário enzimático para converter a forma 25-hidroxivitamina D em sua forma ativa 1,25-dihidroxivitamina D determinou uma revolução na maneira como as funções dessa vitamina são vistas no organismo, e se passou, passando a explorar com maior ênfase as suas funções não esqueléticas¹⁰ e a ativação sistêmica de receptores para vitamina D (tabela 1). A vitamina D na sua forma ativada (1,25 dihidroxivitamina D) é um potente agente imunomodulador. Em modelos animais existem evidências de que a vitamina D possa desempenhar um importante papel no controle das respostas efetoras imunes subsequentemente a processos infecciosos ou após vacinação¹⁴. Em pacientes portadores de doenças renais crônicas, o tratamento com calcitriol

injetável pode amplificar a resposta imunológica após vacinação contra influenza¹⁵ e aumentar a captação de 25-hidroxivitamina D em monócitos isolados de pacientes em terapia dialítica¹⁶, importante para adequadas funções desse tipo celular. Monócitos e macrófagos expostos a lipopolissacarídeos derivados de bactérias ou ao próprio “mycobacterium tuberculosis” apresentam uma expressiva regulação positiva dos genes que modulam a expressão do receptor para vitamina D e também na produção da própria 1,25 dihidroxivitamina D, o que resulta na síntese de catelicidina, um peptídeo capaz de destruir M. tuberculosis, assim como outros agentes bacterianos^{10,11}. Além disso, outros efeitos imunobiológicos da vitamina D incluem um efeito antiinflamatório em macrófagos ativados¹², regulação negativa de Linfócitos T, porém regulação positiva de diversos subtipos de Linfócitos T envolvidos na produção de Interleucina 10 (IL-10), que tem propriedades antiinflamatórias e anti-ateroscleróticas. Os modelos atuais da doença aterosclerótica incluem uma intrigante e interessante inter-relação entre Linfócitos T e macrófagos como estimuladores iniciais dos eventos que determinarão espessamento intimal e formação da placa aterosclerótica. Linfócitos Th1 infiltram o espaço subendotelial em resposta a presença de moléculas de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDL-Ox), secretando localmente interferon gama (INF- γ), um potente ativador de macrófagos. Uma vez ativados, esses macrófagos secretam IL-1, IL-6, e TNF- α , que determinam adicional recrutamento monocitário e promovem a produção de metaloproteínases teciduais, envolvidas diretamente no processo de remodelamento da parede vascular e que favorecem instabilidade em placas ateroscleróticas já formadas. Bastante interessante é que todos esses passos metabólicos e imunológicos podem ser inibidos pela vitamina D e estimulados por altos níveis de fosfato e paratormônio^{9,13}, situações comumente vistas na doença renal crônica terminal. Outros potenciais efeitos atenuadores do processo aterosclerótico determinados pela vitamina D são o enriquecimento de populações de Linfócitos T que expressam receptores Th 2, responsáveis pela produção de IL-10, que exibe uma marcada função anti-aterogênica.

Conclusões

Em resumo, a deficiência de vitamina D é condição bastante freqüente na doença renal crônica terminal e esta deficiência está intimamente relacionada com distúrbios do sistema imunológico. Como existe concreta relação entre essa desregulação imune e doença cardiovascular não é surpresa que a deficiência de vitamina D tenha impacto significativo em ambas patologias. Revisões futuras e estudos randomizados são necessários para se definir a necessidade de utilização mais freqüente e talvez até universal da vitamina D na população de pacientes em terapia dialítica, com o intuito de reduzir as elevadas taxas de morbi-mortalidade por doenças cardiovasculares e infecciosas que todos os anos determina número substancial de mortes e hospitalizações dentro desta categoria de pacientes.

TABELA – Distribuição Tecidual de Receptores para Vitamina D	
Adaptado de Andress DL. <i>Kidney International</i> (2006), 69:33-43. Ref. 9	
SISTEMA	TECIDO
Endócrino	Paratireóides, Células β pâncreas, Células C Tireóide
Cardiovascular	Células musculares lisas arteriais, Miócitos Cardíacos
Musculoesquelético	Osteoblastos, Condrócitos e Músculo estriado
Gastrointestinal	Esôfago, Estômago, Intestinos
Hepático	Células do Parênquima Hepático
Renal	Túbulos, Aparelho Justa-Glomerular e Podócitos
Imunológico	Células T, Células B, Medula óssea e Timo

CORRESPONDÊNCIA :

Sérgio Gardano Elias Bucharles
Rua Atilio Bório, 711 – Alto da Rua XV – Curitiba – PR - CEP 80050-250
Tel / Fax 0 (xx) 41 32647500 - e-mail: sergio_bucharles@hotmail.com
Página do autor na web <http://www.flumignano.com/medicos/sergio.htm>

©2008 – Cópias permitidas desde que na íntegra e citada a fonte.
Artigo disponível na Biblioteca Virtual do Instituto Flumignano de Medicina –
<http://www.flumignano.com/medicos/biblioteca.htm>

1 - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba – PR
2 – Médico Nefrologista do Instituto Flumignano de Medicina de Curitiba- PR

Referências:

- 1) Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Jungers P. Infection and Immunity in End-Stage Renal Disease. In Henrich WL. Principles and Practice of Dialysis, 3rd ed. by Lippincot Williams and Wilkins, 2004.
- 2) Libetta C, Rampino T, Dal Canton A. Polarization of T-helper lymphocytes toward the Th-2 phenotype in uremic patients. American Journal of Kidney Diseases (2001), 38:286-295.
- 3) Del Valle E et al. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. Hemodial Int (2007), 11(3):315-321.
- 4) Mucsi I et al. Serum 25(OH) vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. Clinical Nephrology (2005), 64(4):288-294.
- 5) LaClair RE et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. American Journal of Kidney Disease (2005), 45(6):1026-1033.
- 6) Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Marin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease: a single center observational study. American Journal of Nephrology (2004), 24(5):503-510.
- 7) Teng M et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. The New England Journal of Medicine (2003), 349:446-456.
- 8) Teng M et al. Activated Injectable Vitamin D and hemodialysis survival: A historical cohort study. Journal of American Society of Nephrology (2005), 16:1115-1125.
- 9) Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: A systemic role for selective vitamin D receptor activation. Kidney International (2006), 69:33-43.
- 10) Holick MF. Vitamin D Deficiency. The New England Journal of Medicine (2007), 357:266-281.
- 11) Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. American Journal of Renal Physiology (2005), 289:F8-F28.
- 12) Cohen Lahav M et al. The anti-inflammatory activity of 1,25 dihydroxyvitamin D3 in macrophages. Journal of Steroid and Biochemical Molecular Biology (2007), 103:558-562.
- 13) Levin A. Kidneys, Hearts, Hormones and Immunomodulators: Integrated Understandings. Blood Purification (2006), 24:46-50.
- 14) Enioutina EY, Bareyan D, Daynes RA. Vitamin D3-mediated alterations to myeloid dendritic cells trafficking “in vivo” expand the scope of their antigens presenting properties. Vaccine (2007), 25(7):1236-1249.
- 15) Antonen JA et al. Adequate seroresponse to influenza vaccination in dialysis patients. Nephron (2000), 86(1):56-61.
- 16) Gallieni et al. Kinetics of monocyte 1- α hydroxylase in renal failure. American Journal of Physiology (1995), 268:F746-F753.

.....